

博士(医学) 藤山 俊晴

論文題目

Preferential infiltration of IL-4-producing CXCR4<sup>+</sup> T cells in the lesional muscle but not skin of patients with dermatomyositis

(皮膚筋炎患者において CXCR4 陽性 IL-4 産生性の T 細胞が皮膚ではなく筋肉に選択的に浸潤する)

論文審査の結果の要旨

皮膚筋炎(DM)/多発性筋炎(PM)は代表的な自己免疫性筋炎である。これまで、T 細胞が皮膚及び筋肉に浸潤し、炎症形成に強く関与することが示唆されてきたが、浸潤 T 細胞の形質や機能などは十分に明らかでない。そこで申請者は DM/PM の皮膚・筋組織から浸潤 T 細胞を分離培養し、実験に供した。

新規に診断された 25 名の DM と 3 名の PM 患者より得た筋・皮膚生検組織から T 細胞を分離培養し、T 細胞受容体 Vβ 領域をフローサイトメータで解析したところ、Vβ 領域の頻度が偏っており、筋と皮膚では T 細胞は異なる抗原に反応していると考えられた。同様に細胞表面抗原の発現解析により、筋及び皮膚浸潤培養 T 細胞の多くはエフェクターメモリー T 細胞で、組織の免疫組織染色所見と強く相関していることが判明した。

筋と皮膚への浸潤培養 T 細胞を比較した結果、皮膚浸潤培養 T 細胞は皮膚への親和性を示す CLA および CCR10 を高率に発現していたのに対し、筋浸潤培養 T 細胞は CXCR4 を高頻度に発現していた。また、筋組織の免疫染色で CXCR4 のリガンドである SDF-1 が血管内皮細胞に強く発現していたため、筋の血管内皮細胞が発現する SDF-1 により選択的に浸潤していると推測した。

培養液のサイトカイン測定により、筋浸潤 T 細胞は同一患者の皮膚浸潤培養 T 細胞より多くの IL-4 を産生しており、筋炎の重症度を表す血清 CK や LD 活性と負の相関を示したことから、IL-4 は筋炎に対して抑制的に働くと考えた。また、CXCR4 陽性細胞に IL-4 陽性細胞の頻度が高いことから、CXCR4 を発現する IL-4 産生性 T 細胞は選択的に筋肉に浸潤し、筋炎の軽症化に関連していると考えた。

審査委員会は、申請者が浸潤細胞を培養するという新しい方法で、サイトカインと組織指向性、組織障害との関係を初めて明らかにしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 前川 真人

副査 宮嶋 裕明

副査 永田 年